

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Valdécoxib (Bextra®)

A.J. SCHEEN (1), M. MALAISE (2)

**RÉSUMÉ :** Le valdécoxib (Bextra®) est un nouvel anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) inhibant sélectivement l'isoforme COX-2 de la cyclo-oxygénase, présenté sous forme de comprimés à 10 mg et 20 mg. Il est indiqué, à la dose de 10 à 20 mg une fois par jour, pour le soulagement symptomatique dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans le traitement de la dysménorrhée primaire, à la dose de 40 mg par jour. Le valdécoxib est aussi efficace que les AINS conventionnels non COX-2 sélectifs, mais nettement mieux toléré sur le plan gastro-intestinal. Le valdécoxib a une pro-drogue injectable par voie intraveineuse ou intramusculaire, le parécoxib (Dynastat®), développé pour le traitement à court terme des douleurs postopératoires.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent une classe pharmacologique importante, largement utilisée en thérapeutique depuis plusieurs décennies (1). Ils agissent en inhibant la cyclo-oxygénase (COX) et bloquent ainsi la formation de prostaglandines inflammatoires. Ils ont, cependant, un index thérapeutique relativement étroit, avec un seuil de toxicité proche du seuil d'efficacité, ce qui a amené à limiter leur utilisation en clinique. La découverte des deux isoformes de la COX, une COX constitutive (COX-1) et une COX inducible (COX-2), a dynamisé la recherche pharmaceutique dans le but de développer de nouveaux AINS dotés d'un meilleur rapport efficacité/sécurité (2). La COX-1 est exprimée de manière constitutive dans la majorité des tissus et est essentiellement responsable du maintien des fonctions responsables de l'homéostasie. Par contre, la COX-2 est induite dans les tissus agressés par les cytokines inflammatoires et stimule la synthèse de prostaglandines médiatrices de la douleur et de l'inflammation (3). Plusieurs AINS COX-2 sélectifs ont été commercialisés ces dernières années. Leur nom générique se terminent tous par « coxib » pour « inhibiteurs de la cox ». Nous avons déjà présenté dans la revue les caractéristiques du rofécoxib (Vioxx®) (4) et du célécoxib (Celebrex®) (5), les deux premiers inhibiteurs COX-2 sélectifs commercialisés.

La COX-2 joue un rôle important dans la perception de la douleur en exerçant un double

### VALDECOXIB (BEXTRA®)

**SUMMARY :** Valdecoxib (Bextra® tablets of 10 mg and 20 mg) is a new non steroidal antiinflammatory drug (NSAID) that selectively inhibits COX-2 isoform of cyclo-oxygenase. It is indicated for the symptomatic treatment of osteoarthritis or rheumatoid arthritis (10 to 20 mg once a day) and for the treatment of primary dysmenorrhea (40 mg once a day). Valdecoxib is as efficacious as conventional non-COX-2 selective NSAIDs, but offers the advantage of a much better gastrointestinal tolerance. Valdecoxib has a prodrug that can be administered intravenously or intramuscularly (parecoxib, Dynastat®) and has been developed for the short-term treatment of postsurgical pain.

**KEYWORDS :** COX-2 – NSAID – Osteoarthritis – Parecoxib – Rheumatoid arthritis – Valdecoxib

effet, périphérique et central (3) (Figure 1). Produite localement au niveau de la lésion en réponse aux cytokines inflammatoires, elle stimule la synthèse de prostaglandines, substances qui augmentent la sensibilité des nocicepteurs périphériques. La COX-2 est également induite au niveau spinal, notamment par l'action directe d'interleukines (IL-1b, IL-6) sur les neurones de la corne postérieure. L'augmentation de synthèse de prostaglandines à ce niveau accroît l'excitabilité des neurones post-synaptiques, en facilitant la libération pré-synaptique de neurotransmetteurs excitateurs et en diminuant la modulation inhibitrice descendante (6). Une efficacité antalgique maximale requiert donc une inhibition périphérique et centrale de la COX-2 tandis qu'une tolérance optimale exige l'absence d'effets significatifs sur la COX-1 tissulaire.

Le valdécoxib possède ces principales caractéristiques (7). Il exerce une inhibition sélective de la COX-2, sans d'entraîner de blocage de la COX-1 aux doses thérapeutiques. *In vitro*, il exerce une inhibition 28.000 fois plus sélective pour la COX-2 que pour la COX-1. Il se distingue des autres inhibiteurs spécifiques de la COX-2 par sa structure chimique particulière (sulfonamide avec un groupement méthyl sur l'anneau isoxazol). Cette structure lui permet d'avoir une liaison supplémentaire avec la COX-2, très près de son site actif. Cette liaison très puissante se traduit par une inactivation plus rapide de la COX-2 en comparaison avec le rofécoxib et par une vitesse de dissociation plus lente du complexe enzyme-inhibiteur en comparaison avec le célécoxib. Ces propriétés pourraient expliquer une activité antalgique plus importante du valdécoxib dans certaines études (8). Le valdécoxib bloque la synthèse périphé-

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, CHU Sart Tilman Liège.

(2) Chargé de cours, Université de Liège, Chef de Service de Rhumatologie et Président du Département de Médecine, CHU Sart Tilman Liège.

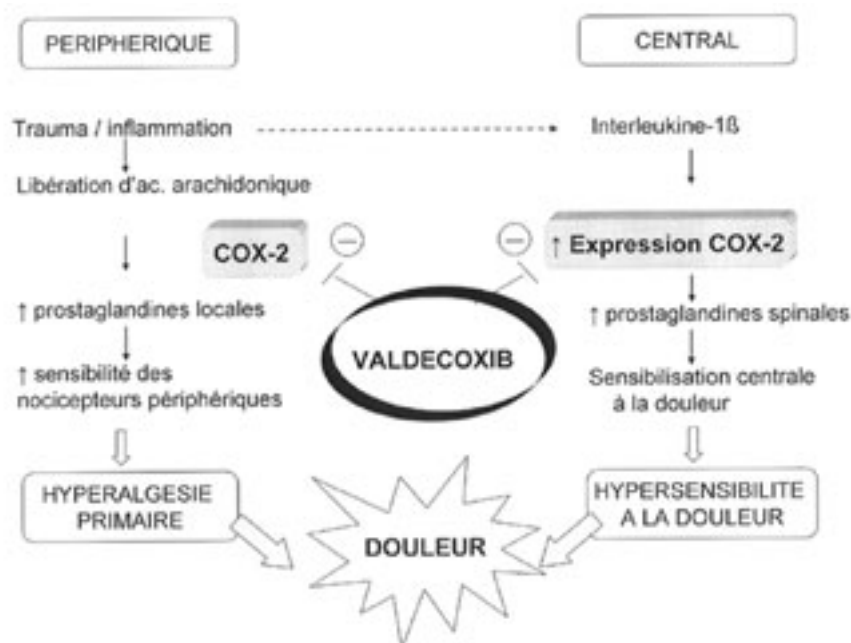


Figure 1 : Effets périphériques et centraux des prostaglandines et de la COX-2 : inhibition spécifique par le valdécoxib (adapté de la référence 6).

rique des médiateurs prostanoides de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. De plus, il passe la barrière hémato-encéphalique et inhibe la COX-2 au niveau central, ainsi qu'en témoigne la diminution des prostaglandines PGE2 dans le liquide céphalo-rachidien chez l'animal. Cet effet renforce l'efficacité thérapeutique comme démontré récemment dans un modèle humain d'hyperalgésie secondaire provoquée par la stimulation électrique de l'axone court-circuitant les terminaisons sensorielles (9). Par contre, aux doses usuelles, le valdécoxib n'inhibe pas la COX-1, épargnant ainsi les processus physiologiques spécifiques de cette isoenzyme dans les tissus, en particulier l'estomac, l'intestin et les plaquettes (7).

Le valdécoxib (Bextra®) est présenté sous forme de comprimés pelliculés à 10 mg et 20 mg. Il peut être pris pendant ou en dehors des repas. Il est indiqué, chez l'adulte âgé de plus de 18 ans, pour le soulagement symptomatique dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans le traitement de la dysménorrhée primaire. La dose usuelle recommandée est de 10 mg en une prise par jour chez les patients avec arthrose ou polyarthrite, mais la dose peut être doublée jusqu'à un maximum de 20 mg une fois par jour (posologie maximale) chez certains patients (7). Chez les patients âgés de plus de 65 ans et chez ceux présentant un poids inférieur à 50 kg, il est plus par-

ticulièrement recommandé d'initier le traitement à la dose la plus faible, de 10 mg une fois par jour. La dose recommandée pour le soulagement symptomatique de la dysménorrhée est de 40 mg en une prise par jour, avec éventuellement prise d'une seconde dose de 40 mg le premier jour si nécessaire. Par ailleurs, le valdécoxib a une pro-droge injectable par voie intraveineuse ou intramusculaire, le parécoxib (Dynastat®) (10). Ce médicament a été développé pour le traitement à court terme des douleurs postopératoires. Après injection, le parécoxib est rapidement hydrolysé dans le foie en valdécoxib de sorte que l'activité analgésique et anti-inflammatoire du parécoxib peut être attribuée au valdécoxib (9).

Comme les autres AINS COX-2 sélectifs, le valdécoxib est remboursé en Belgique selon une procédure relative au chapitre IV, avec nécessité de demande préalable au médecin conseil. Pour être remboursé, le patient doit répondre à un des deux critères suivants : soit être âgé de plus de 65 ans et présenter une arthrose dont les poussées hyperalgiques ne répondent pas suffisamment au traitement avec le paracétamol utilisé à doses optimales, soit être atteint d'arthrite rhumatoïde dont le diagnostic a été attesté dans un rapport établi par un médecin spécialiste en rhumatologie ou en médecine interne. Dans les deux cas, le remboursement de cette spécialité est conditionné par la non-administration conco-

mitante d'autre(s) médicament(s) AINS. Le remboursement est accordé pour une première période de 180 jours, renouvelable.

Sur le plan pharmacocinétique, le valdécoxib est rapidement absorbé, atteignant les concentrations plasmatiques maximales après environ 3 heures (7). Sa biodisponibilité absolue est de 83 % après administration orale. Le temps du pic de concentration plasmatique (T<sub>max</sub>) est retardé de 1 à 2 heures lorsque le valdécoxib est administré avec un repas riche en graisses, sans effet significatif sur l'amplitude du pic (C<sub>max</sub>) ni sur l'exposition totale (aire sous la courbe ou ASC). Ces paramètres pharmacocinétiques ne sont pas influencés de façon significative par la prise concomitante d'un antiacide de type hydroxyde de magnésium et d'aluminium. La liaison aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine) est d'environ 98 %. Le valdécoxib subit un important métabolisme hépatique impliquant de multiples voies métaboliques. Celles-ci font intervenir les isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9 du cytochrome P-450 ainsi qu'une glucuronidation du groupe sulfonamide. Il existe un métabolite actif présent à environ 10 % de la concentration de valdécoxib dans le plasma humain. Le valdécoxib est éliminé essentiellement par métabolisme hépatique et moins de 5 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces et les urines. La demi-vie d'élimination (t<sub>1/2</sub>) est d'environ 8-11 heures (ce qui autorise une seule prise par jour) et la clairance plasmatique est approximativement de 6 l/h. Chez les sujets âgés, la clairance orale du valdécoxib est diminuée, ce qui conduit à des concentrations (ASC) environ 40 % supérieures par rapport à celles des sujets jeunes. Comme l'élimination rénale du valdécoxib est limitée, il n'y a pas lieu de réduire la posologie chez les patients insuffisants rénaux ; par contre, il conviendra de se limiter aux doses recommandées les plus faibles chez le sujet avec insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) et d'éviter le produit en cas d'insuffisance hépatique sévère (7).

L'efficacité du valdécoxib a été évaluée dans six études contrôlées, randomisées en double insu, dans lesquelles environ 2.670 patients souffrant d'arthrose ont été traités pendant 6 à 52 semaines (11) et dans 5 études contrôlées, randomisées en double insu, dans lesquelles 2.684 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ont été traités pendant 6 à 26 semaines (12). A la dose de 10 à 20 mg une fois par jour, le valdécoxib s'est avéré significativement plus efficace que le placebo et aussi efficace que le naproxène 500 mg deux fois jour ou que le diclofénac 75

mg deux fois par jour dans les deux populations étudiées. La dose de 40 mg n'a pas apporté de bénéfice additionnel par rapport à la dose de 20 mg. Dans la polyarthrite, le valdécoxib a été efficace en association avec des corticostéroïdes et/ou des traitements de fond tels que le méthotrexate, les sels d'or et l'hydroxychloroquine. Dans les études réalisées dans l'arthrose ou la polyarthrite, il n'y a pas de travaux comparant l'efficacité (ou la sécurité) du valdécoxib avec celle(s) des deux autres AINS COX-2 sélectifs déjà disponibles, le rofécoxib (4) ou le célécoxib (5). Dans les études portant sur la dysménorrhée primaire, la majorité des patients n'a eu besoin que d'une dose unique de 40 mg de valdécoxib pour soulager les douleurs menstruelles.

La sécurité d'emploi clinique du valdécoxib a été évaluée chez plus de 10.000 patients dont, parmi les sujets souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde, plus de 2.500 traités pendant plus de 6 mois et plus de 600 traités au moins un an (7). Les taux d'arrêts liés aux réactions indésirables dans ces indications ont été de 6,8 % sous valdécoxib et de 6,0 % sous placebo. Dans 24 études contrôlées *versus* placebo dans les douleurs aiguës (gynécologiques, dentaires, post-chirurgicales, ...), ce taux a été de 2,3 % sous valdécoxib et de 1,6 % sous placebo. Comme avec les autres AINS, et suite à l'inhibition de la production de prostaglandines vasodilatatrices après blocage de la COX, un trouble de la fonction rénale peut être observé avec rétention hydro-sodée, oedèmes, hypertension artérielle, plus exceptionnellement aggravation d'une insuffisance rénale. Diverses réactions allergiques ont été rapportées depuis la commercialisation du produit (dermite exfoliatrice, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson), phénomènes cutanés également décrits avec les autres AINS. La sécurité gastro-intestinale du valdécoxib a été vérifiée par endoscopie dans plusieurs études comparatives de 12 à 26 semaines (13). L'incidence des ulcères gastroduodénaux avec valdécoxib 10 à 20 mg une fois par jour (3-7 %) était significativement inférieure à celle observée avec le naproxène 500 mg deux fois par jour, l'ibuprofène 800 mg trois fois par jour ou le diclofénac 75 mg deux fois par jour (13-17 %), et du même ordre de grandeur que celle rapportée avec le placebo (6-7 %). Dans une analyse prospective chez 7.434 patients souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde inclus dans 8 études contrôlées d'une durée de 12-26 semaines, l'incidence annualisée des complications ulcéreuses (hémorragie, perforation ou obstruction) avec la valdécoxib 5-80 mg par jour était significative-

ment plus basse (0,67 %) que celle observée avec des AINS non COX-2 sélectifs pris comme comparateurs (1,97 %), et non significativement différente de l'incidence sous placebo (0 %). Enfin, contrairement aux AINS non COX-2 sélectifs, le valdécoxib n'exerce pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire ni sur le temps de saignement (14).

Le valdécoxib est contre-indiqué en cas d'antécédents allergiques aux AINS ou à l'acide acétylsalicylique, d'hypersensibilité aux sulfamides, d'ulcère peptique en évolution ou d'hémorragie gastro-intestinale, d'entérocolopathie inflammatoire, d'insuffisance cardiaque congestive sévère et d'insuffisance hépatique sévère. Il est également contre-indiqué pendant la grossesse (surtout le troisième trimestre, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel) et durant l'allaitement. Des interactions médicamenteuses ont également été rapportées de par la forte liaison du valdécoxib avec l'albumine sérique (déplacement des sites de liaison avec augmentation de la fraction libre de certaines molécules, comme les anticoagulants coumarineux) ou suite à la métabolisation via certaines isoenzymes du cytochrome P-450 (substrats de CYP2D6 et de CYP2C19) (7).

En conclusion, le valdécoxib est un nouvel AINS COX-2 sélectif, aussi efficace que les AINS conventionnels non COX-2 sélectifs, mais mieux toléré sur le plan gastro-intestinal. Il est indiqué pour le soulagement symptomatique dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans le traitement de la dysménorrhée primaire. Compte tenu d'un coût plus élevé par comparaison aux premiers AINS commercialisés, la place à réserver à ces nouveaux AINS reste discutée. Une évaluation indique cependant que le profil de sécurité favorable du valdécoxib sur le plan gastro-intestinal peut s'avérer intéressant d'un point de vue pharmaco-économique, notamment en diminuant le risque d'hospitalisation (15). Cet avantage se marque surtout chez les sujets à risque digestif, à savoir les sujets âgés et les sujets aux antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, ce qui a conduit à réserver ce médicament, comme les autres AINS COX-2 sélectifs, à ce type de patients.

## RÉFÉRENCES

1. Malaise M.— Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 123-125.
2. Scheen AJ.— A propos du mécanisme d'action des anti-inflammatoires. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 610-611.
3. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM.— Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1998, **38**, 97-120.
4. Scheen AJ.— Le rofécoxib (Vioxx®). *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 751-753.
5. Scheen AJ.— Le célécoxib (Celebrex®). *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 53-55.
6. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al.— Interleukin-1b mediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*, 2001, **410**, 471-475.
7. Ormrod D, Wellington K, Wagstaff AJ.— Valdecoxib. *Drugs*, 2002, **62**, 2059-2071.
8. Fricke J, Varkalis J, Zwillich S, et al.— Valdecoxib is more efficacious than rofecoxib in relieving pain associated with oral surgery. *Am J Ther*, 2002, **9**, 89-97.
9. Koppert W, Wehrfritz A, Körber N, et al.— The cyclooxygenase isoenzyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. *Pain*, 2004, **108**, 148-153.
10. Cheer SM, Goa KL.— Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs*, 2001, **61**, 1133-1141.
11. Makarowski W, Zhao WW, Bevirt T, et al.— Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip : a randomised, double-blind, placebo-controlled comparison with naproxen. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002, **10**, 290-296.
12. Bensen W, Weaver A, Espinoza L, et al.— Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis : a randomised, controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology*, 2002, **41**, 1008-1016.
13. Sikes DH, Agrawal N, Zaho WW, et al.— Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, **14**, 1101-1111.
14. Leese PT, Recker D, Kruss ME.— Valdecoxib does not impair platelet function. *Am J Emerg Med*, 2002, **20**, 275-281.
15. von Scheele B, Pena B, Wong J, et al.— Economic evaluation of oral valdecoxib versus diclofenac in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in a randomized clinical trial. *Rheumatology*, 2003, **42** (Suppl. 3), iii53-iii59.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.